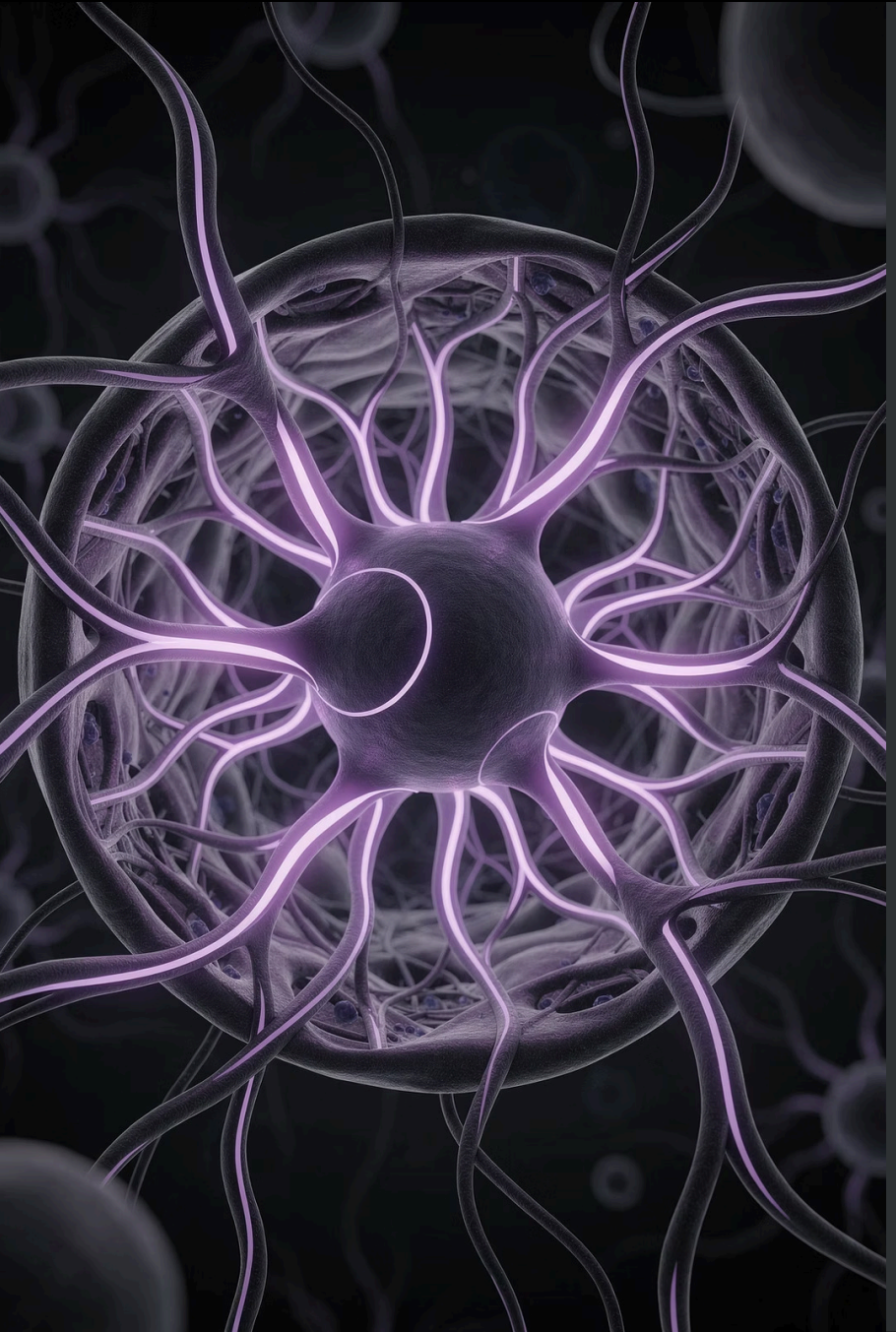
Endoplazmik Retikulum

Hücre İçi Üretim, Kalite Kontrol ve İletişim Ağları

Ders Sunumu

TERADİGMA



Endoplazmik Retikulum Nedir?

Ökaryotik hücre sitoplazması içinde, çekirdek zarından başlayarak hücre zarına kadar uzanan, birbirine bağlı zarlardan oluşmuş tek ve kesintisiz bir lümen sistemine **Endoplazmik Retikulum (ER)** adı verilir.

Zar Yüzeyi

Hücrenin toplam zar yüzeyinin yarısından fazlasını oluşturur

Hücre Hacmi

Toplam hücre hacminin yaklaşık %10'unu kaplar

İlk Gözlem

1945'te elektron mikroskobuyla "dantel görünümlü ağsı yapı" olarak gözlemlenmiştir

İki Temel Morfolojik Bileşen

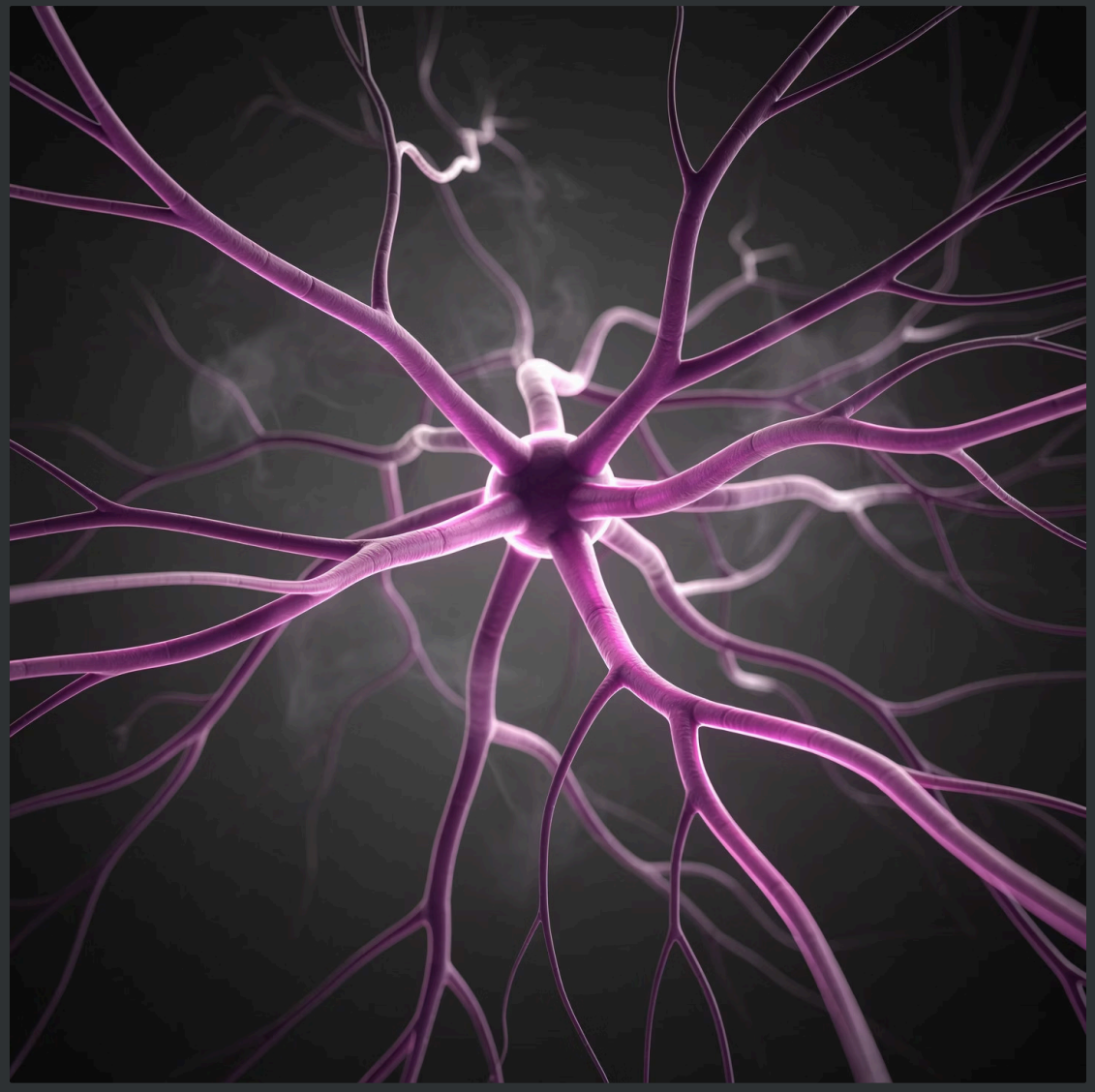
ER, tek bir sürekli zar sistemi içinde iki farklı yapısal bileşenden meydana getirilmiştir:

Sisternalar

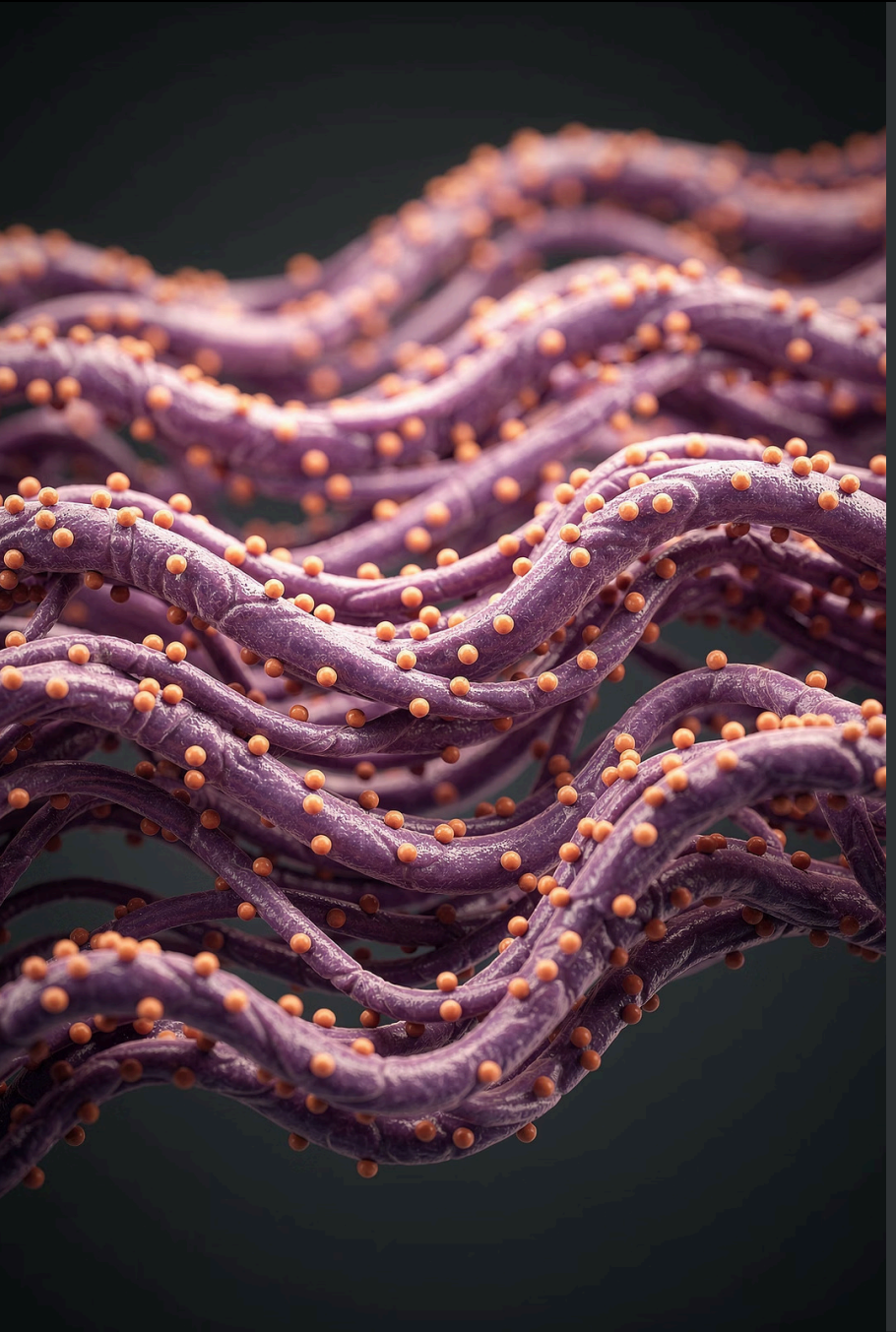
Çekirdeğe daha yakın konumlanan yassı kesecikler

Tübüller

Sitoplazmanın periferine doğru uzanan dallanmış borucuklar



Bu iki yapı, morfolojik farklılıklarına rağmen tek bir sürekli zar sistemi içinde birbirine bağlıdır.



Granüllü ER: Yapı ve Konumlanma

Granüllü Endoplazmik Retikulum (GER), sitozole bakan yüzeyine çok sayıda ribozomun yerleştirilmiş olmasıyla tanınır; bu ribozomlar yapıya elektron mikroskobu görüntülerinde pürüzlü bir görünüm kazandırır.

Protein Sentezi

Hücrede sentezlenen toplam proteinlerin yaklaşık **üçte biri** GER'den geçirilmektedir

Özelleşmiş Hücreler

Antikor üreten plazma hücreleri ve sindirim enzimi salgılayan pankreas hücrelerinde özellikle gelişmiştir

GER'e Protein Aktarımının Tertip Edildiği Mekanizma

Sentez sürecinin GER'e yönlendirilmesi, hassas biçimde tertip edilmiş bir tanıma ve aktarım mekanizmasıyla gerçekleştirilir:

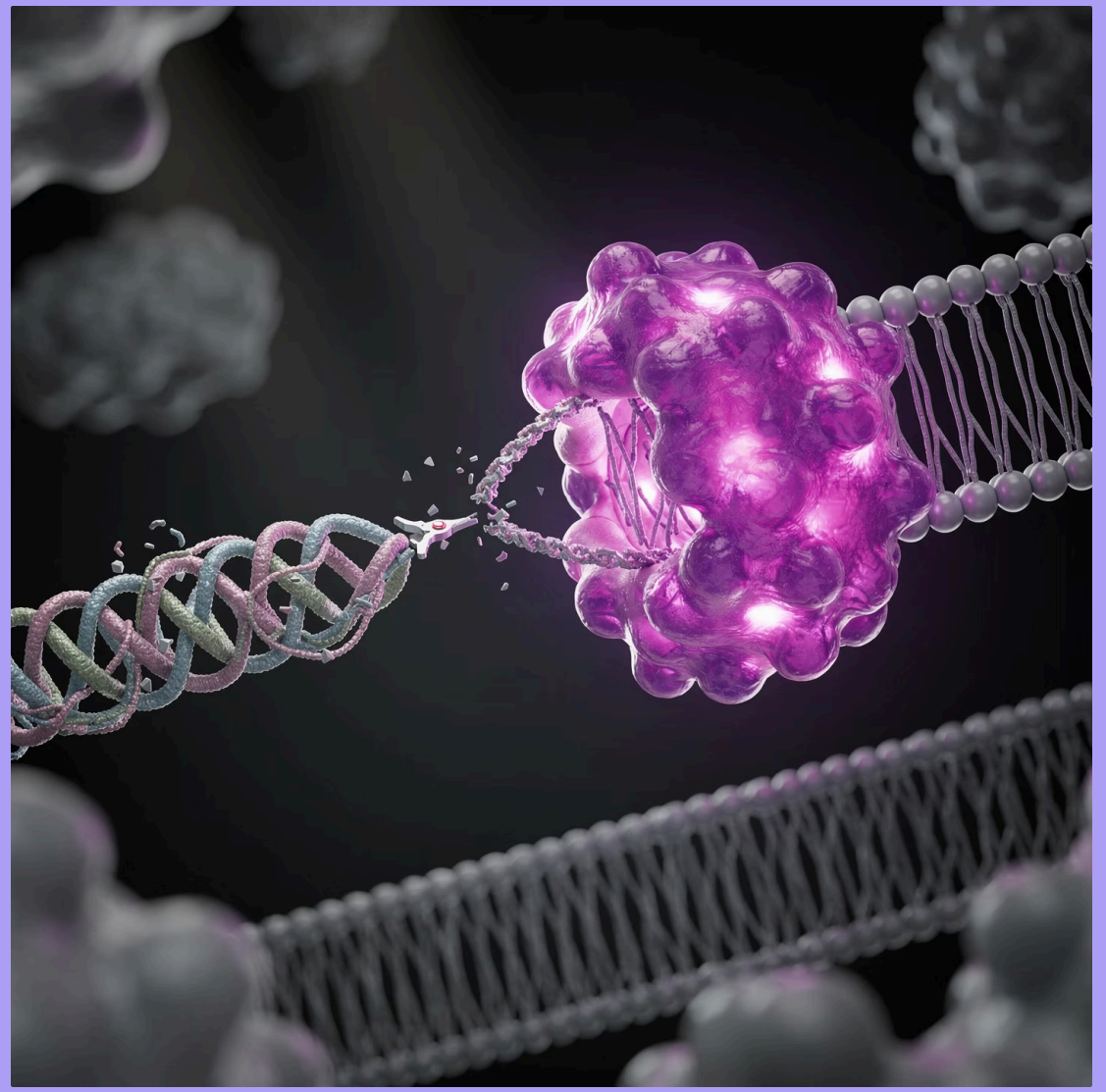
Sitozolde başlayan sentezde polipeptitin başlangıcındaki **sinyal sekansı**, sinyal tanıma partikülü (SRP) tarafından tanınır ve polipeptit zinciri, **Sec61 translokonu** aracılığıyla ER lümenine veya zarına aktarılır.

GER Lümeninde Post-Translasyonel Modifikasyonlar (I)

Lümene giren polipeptit zinciri üzerinde bir dizi kritik işlem uygulanır:

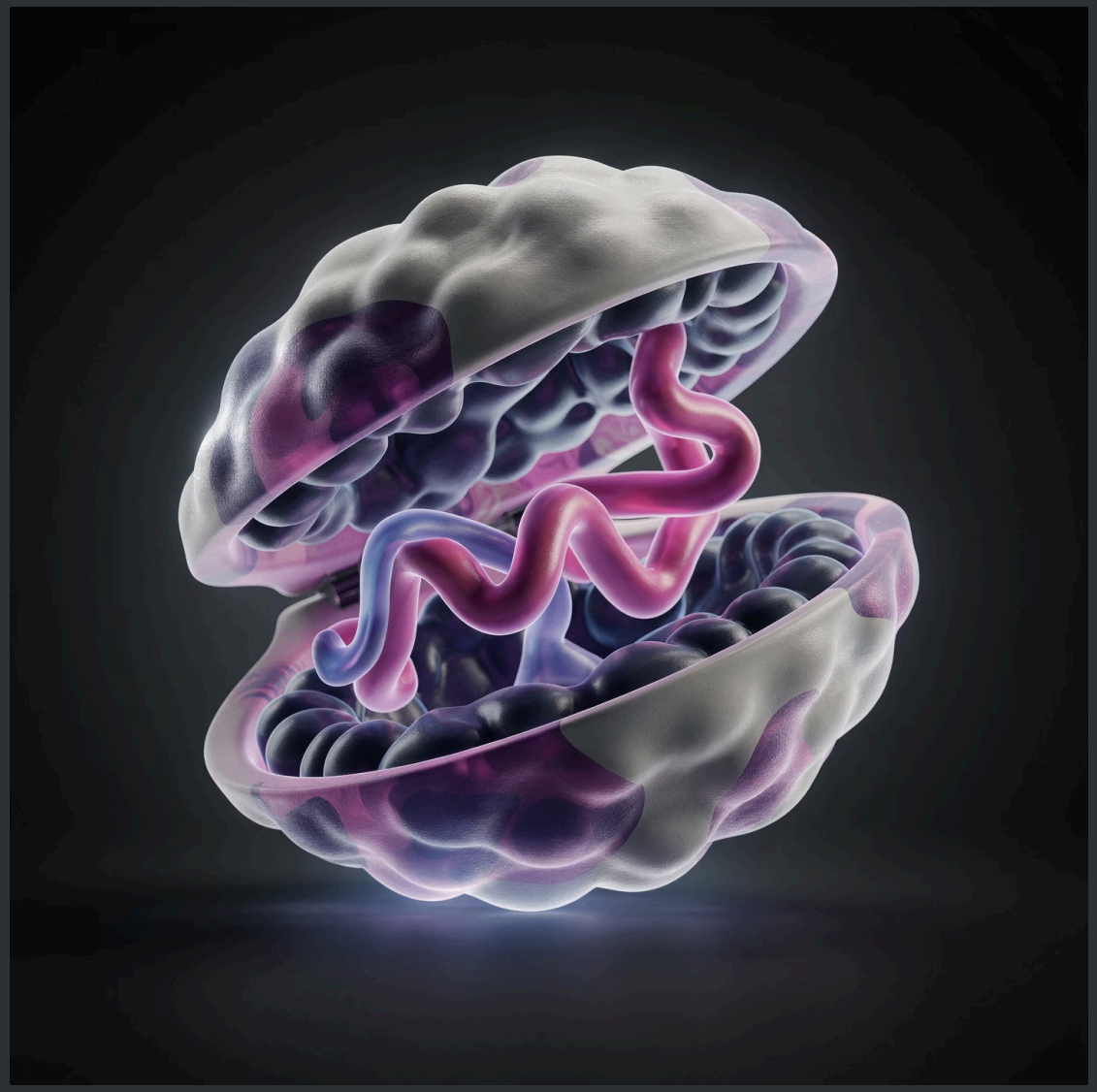
Sinyal Peptidinin Kesilmesi

Sinyal peptidaz enzimi aracılığıyla sinyal sekansı uzaklaştırılır



Protein Katlanması

BiP/GRP78 gibi moleküler şaperonlar polipeptide bağlanarak doğru katlanmanın sağlanmasını ve agregasyon oluşumunun engellenmesini mümkün kılar



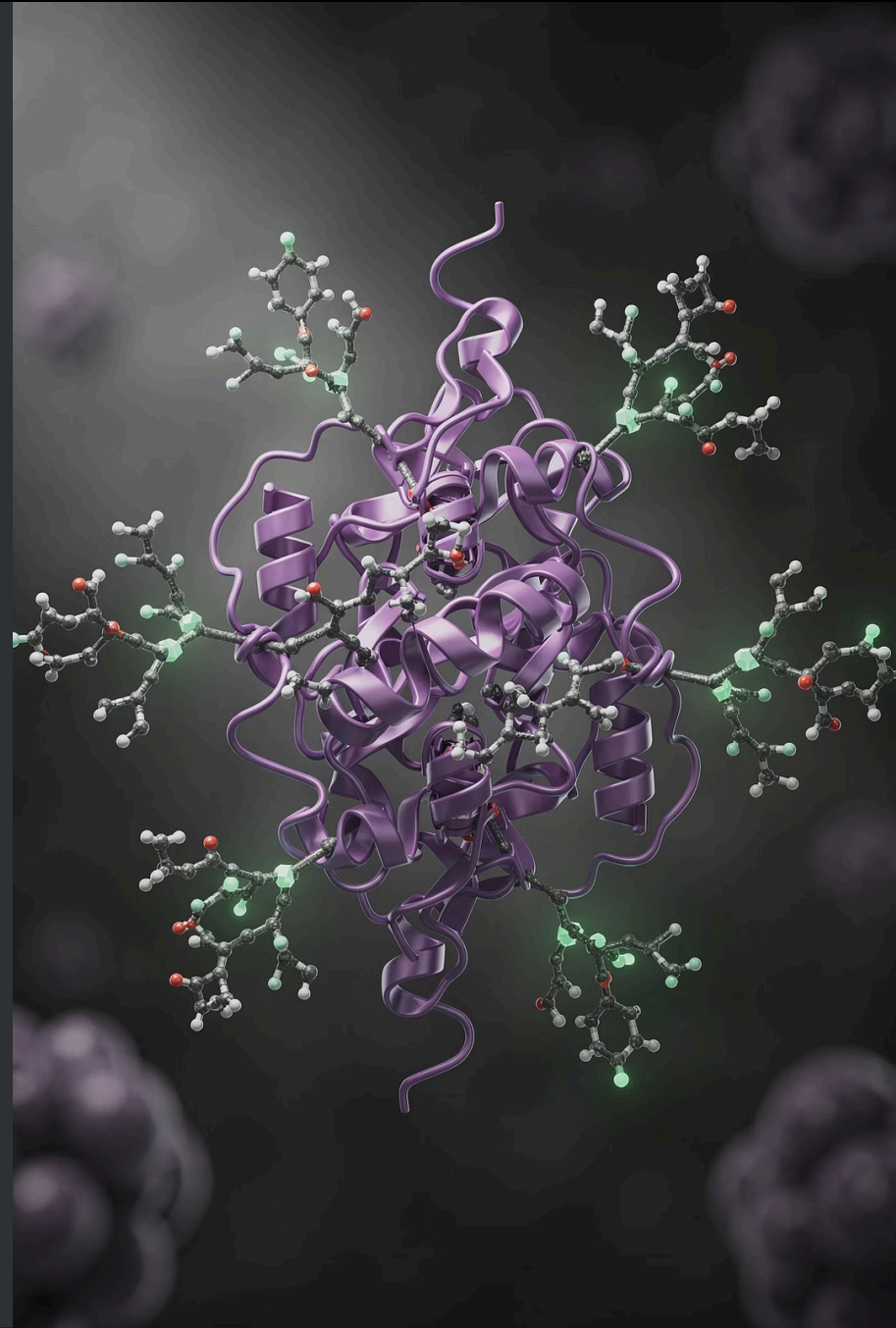
GER Lümeninde Post-Translasyonel Modifikasyonlar (II)

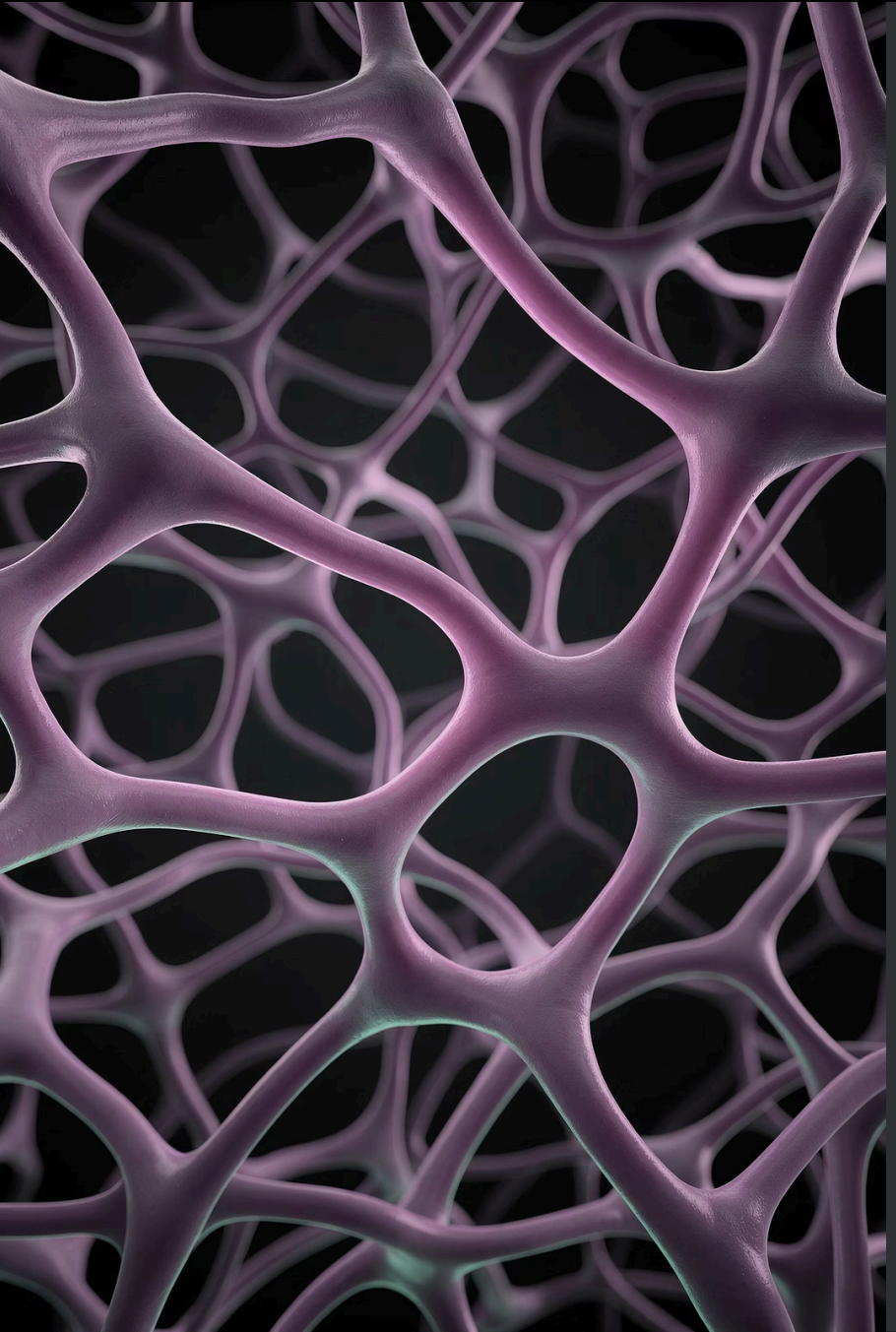
N-bağlı Glikozilasyon

Belirli asparajin kalıntılarına önceden hazırlanmış bir oligosakkarit zinciri eklenir; bu işlem proteinin katlanmasını, stabilitesini ve taşınmasını etkiler

Disülfit Bağı Oluşumu

ER lümeninin oksidize edici ortamında, PDI enzimi aracılığıyla sistein kalıntıları arasında kovalent bağlar kurulur ve proteinin üç boyutlu yapısı stabilize edilir





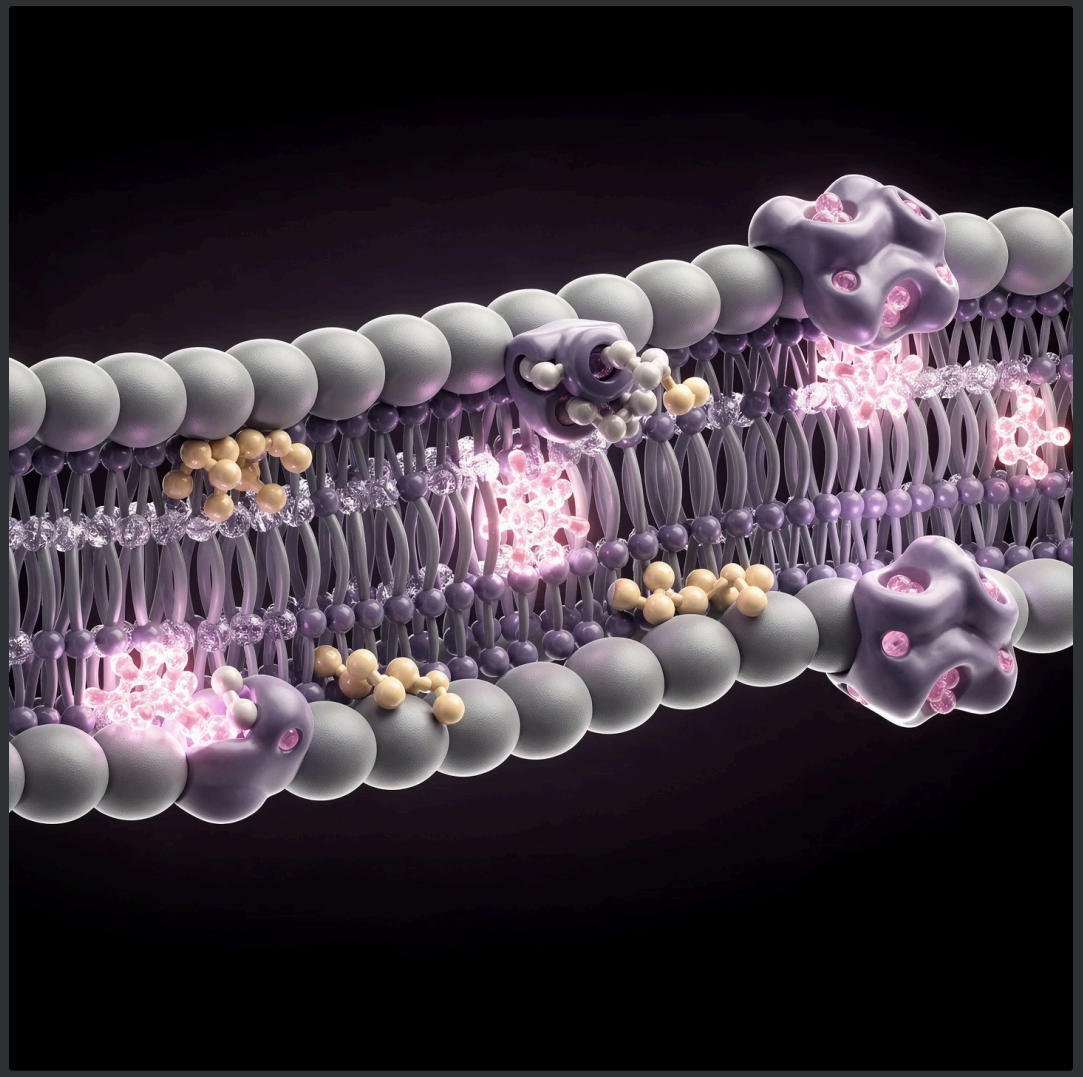
Düz ER: Ribozomsuz, Tübüler Yapı

Düz Endoplazmik Retikulum (DER), yüzeyinde ribozom bulundurmamasıyla GER'den ayrılır ve genellikle tübüler bir ağ yapısı sergiler.

Protein sentezi yerine üç temel metabolik görev üstlenilmiştir:

- Lipit ve Steroid Sentezi
- Detoksifikasyon
- Kalsiyum Depolama ve Salınımı

DER: Lipit ve Steroid Sentezi



- Hücre zarlarının temel bileşenleri olan **fosfolipitler** ve **kolesterol**, DER'in sentez merkezi olarak işlev gördüğü başlıca moleküllerdir
- Adrenal bez ve gonatlarda **testosteron** ve **östrojen** gibi steroid yapılı hormonların üretimi DER membranında bulunan enzimler aracılığıyla gerçekleştirilir
- Lipit ve steroid sentezinin yoğun olduğu hücrelerde DER yapısal olarak son derece gelişmiş bir ağ biçiminde karşımıza çıkar

DER: Detoksifikasyon

Karaciğer hücrelerinde (hepatositler) DER, kimyasal tehditleri nötralize eden özel bir biyokimyasal donanımla tertip edilmiştir:

1 **Sitokrom P450 Enzim Ailesi**

İlaçlar, pestisitler ve metabolik atıkları kimyasal olarak modifiye eder

2 **Suda Çözünürlük**

Bu modifikasyonla maddeler suda daha çözünür hale getirilir ve vücuttan atılımları kolaylaştırılır

3 **Hepatosit Zenginliği**

Bu yetkinlik, hepatositlerin DER bakımından özellikle zengin olmasını zorunlu kılmaktadır

DER: Kalsiyum Depolama ve Salınımı

Depolama

Sitozoldeki konsantrasyon çok düşük tutulurken, DER lümeninde çok daha yüksek konsantrasyonlarda depolanır

Salınım

Gelen sinyallerle DER kanalları açılır ve iyonlar hızla sitozole salınır

İşlev

Kas kasılması, sinaps iletimi, gen ekspresyonu ve hücre bölünmesi için tetikleyici sinyal olarak görev görür

Sarkoplazmik Retikulum

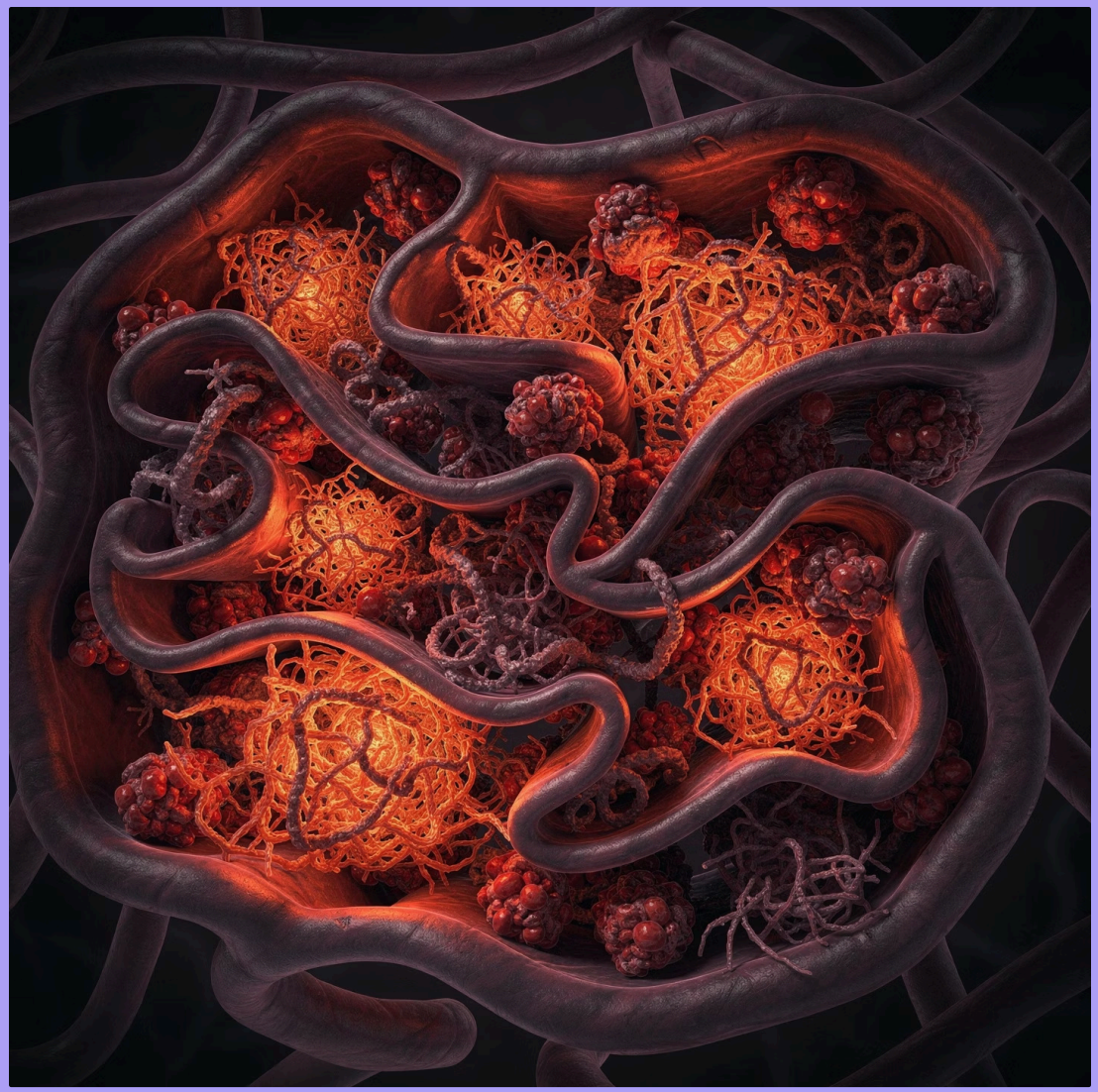
Kas hücrelerinde bu işlev için özelleşmiş DER'e verilen addır

ER Stresi: Dengenin Bozulması

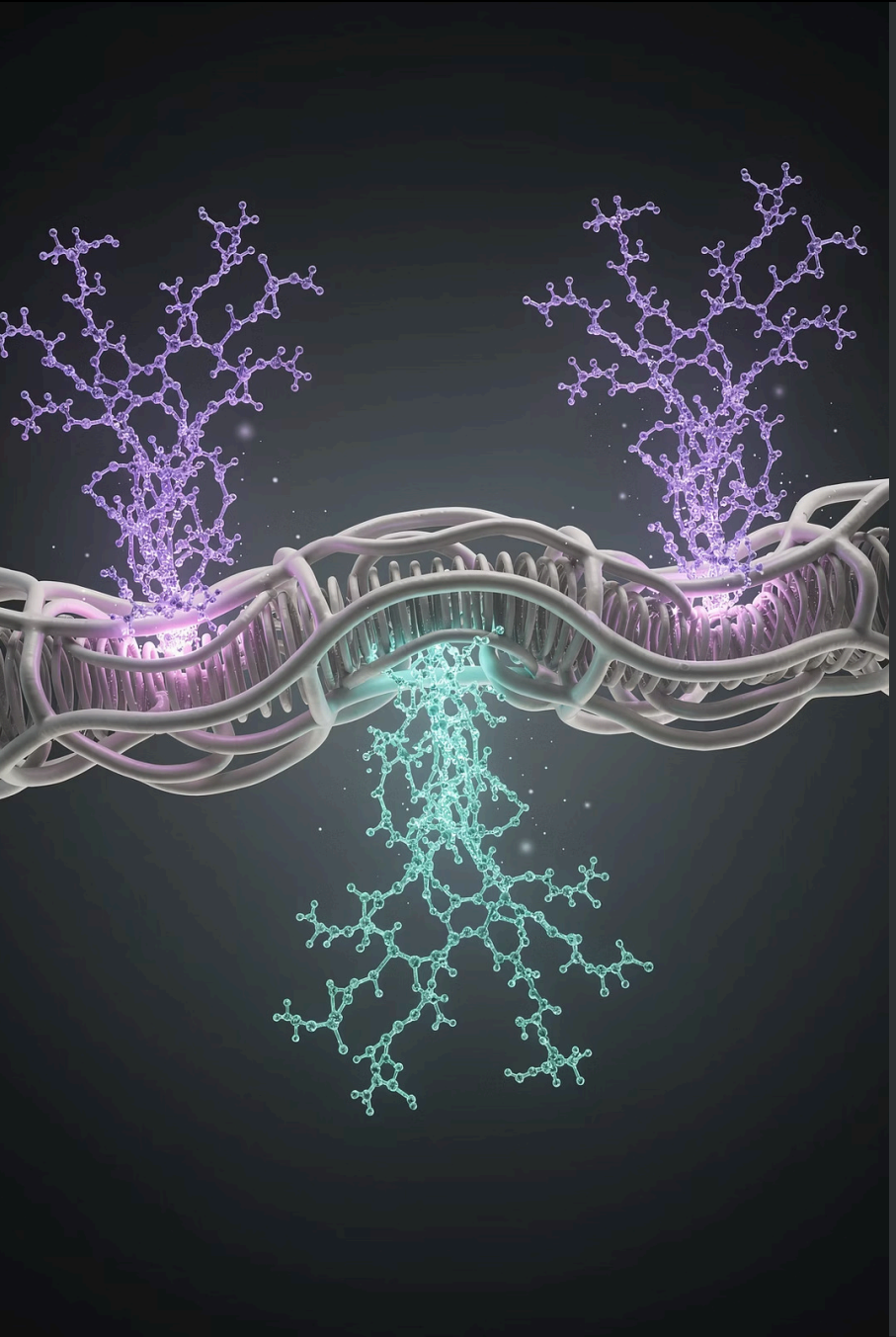
Normal koşullarda ER'nin protein katlama kapasitesi ile lümene giren yeni protein miktarı arasında hassas bir denge kurulmuş durumdadır.

Dengeyi Bozan Koşullar

- Hipoksi ve besin (glukoz) yoksunluğu
- Hücre içi kalsiyum seviyelerindeki bozulmalar
- Viral enfeksiyonlar ve genetik mutasyonlar



Kapasite aşıldığında lümende katlanmamış ya da hatalı katlanmış proteinler birikmeye başlar; bu tablo **ER stresi** olarak adlandırılır.



Katlanmamış Protein Yanıtı (UPR): Üç Aşamalı Strateji

UPR (Unfolded Protein Response), ER stresine karşı devreye alınan karmaşık sinyal ağının adıdır. Üç temel hedef doğrultusunda tertip edilmiştir:

Yükü Azaltmak

Yeni protein sentezi geçici olarak durdurulur

Kapasiteyi Artırmak

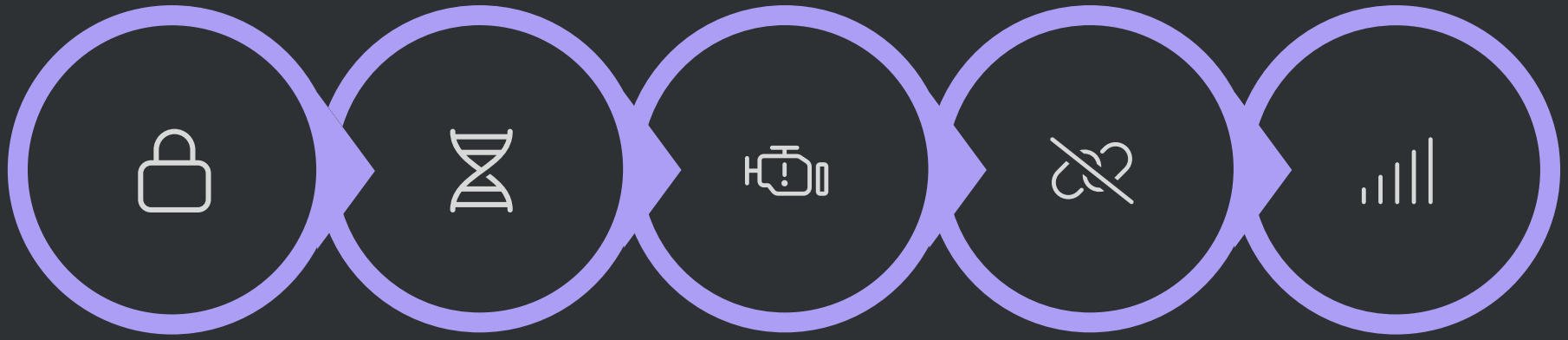
Moleküler şaperonların ve katlama enzimlerinin üretimi yükseltilir

Temizliği Hızlandırmak

ERAD mekanizması güçlendirilir

UPR'nin Tetiklenme Mekanizması

UPR'nin üç ana sensörü olan **IRE1**, **PERK** ve **ATF6**, normal koşullarda ER lümeninin en bol şaperonu **BiP/GRP78** tarafından bağlanarak inaktif halde tutulmaktadır.



ER stresi başladığında, biriken katlanmamış proteinler BiP için daha çekici bir hedef haline getirilir, BiP sensörlerden ayrılır ve bu ayrılma üç sinyal kolunun tamamının aktif olmasını sağlar.

PERK Yolağı: Acil Fren Mekanizması

01

PERK Aktivasyonu

BiP'ten ayrılan PERK molekülleri dimerize olur ve birbirini fosforile ederek aktive edilir

02

eIF2α Fosforilasyonu

Aktif PERK, sitozoldeki **eIF2α**'yı fosforile eder; genel protein sentezi inhibe edilir — ER'ye yeni protein girişini hızla azaltan bir "acil durum freni" işlevi görür

03

ATF4 Seçici Translasyonu

Bu genel durdurma sırasında **ATF4** mRNA'sının translasyonu seçici olarak artırılır; ATF4, şaperon genlerini ve şiddetli streste apoptozu tetikleyen **CHOP** proteininin sentezini uyarır

IRE1 Yolağı: XBP1 Splicing ve RIDD

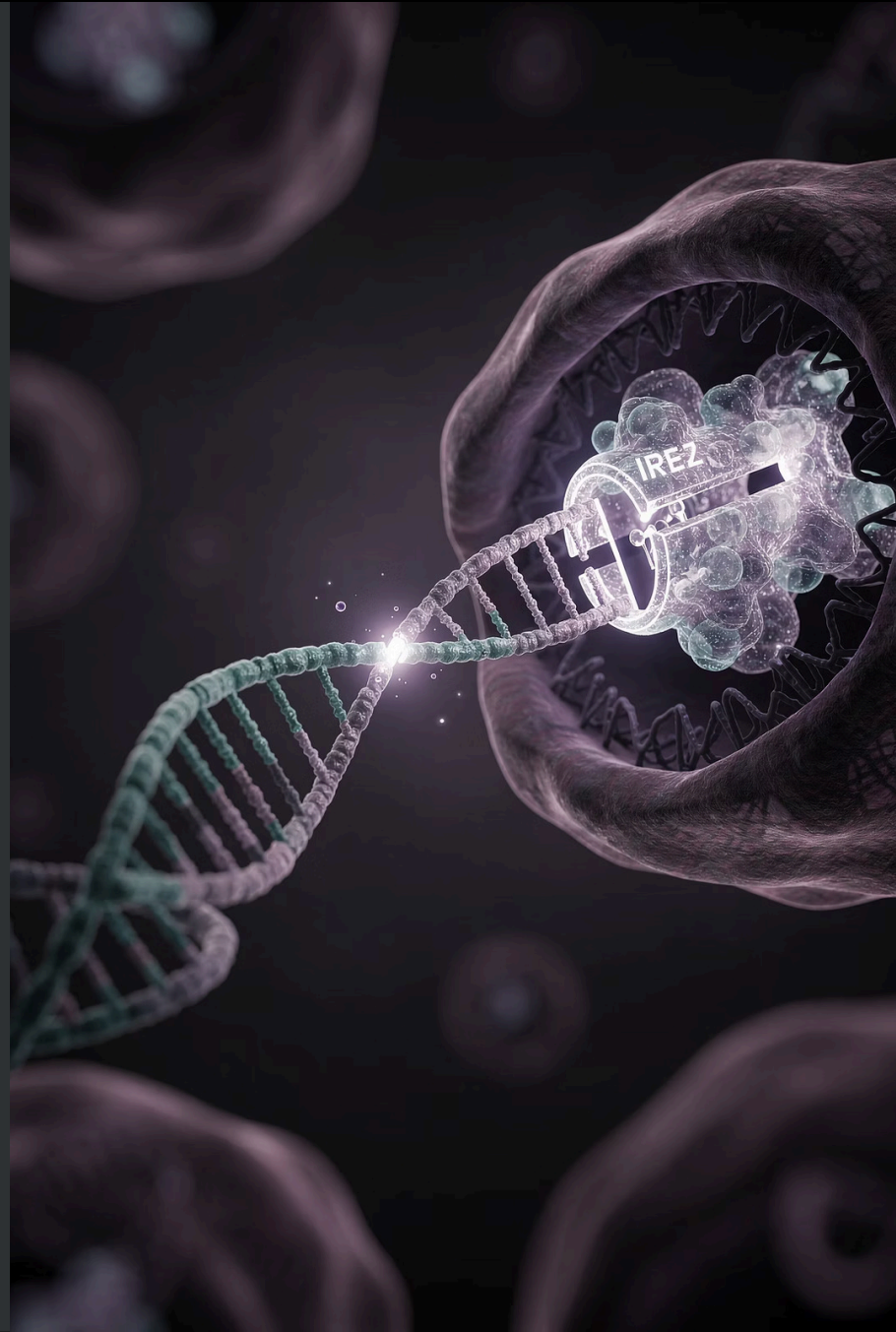
Aktive olan IRE1'in sitozolik kısmındaki **endoribonükleaz aktivitesi** iki yönde çalıştırılır:

XBP1 mRNA Splicing

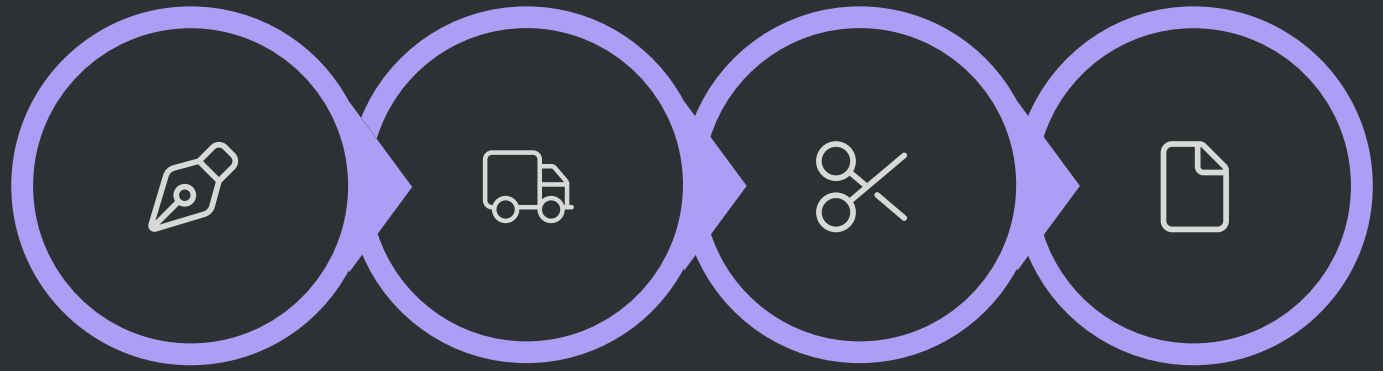
Alışılmadık bir kesme-birleştirme işlemiyle **XBP1s** transkripsiyon faktörü üretilir; XBP1s, ERAD bileşenleri ve şaperonların ekspresyonunu güçlü biçimde artırır

RIDD

Belirli mRNA'lar ve mikroRNA'lar parçalanarak ER'deki protein yükü azaltılır; uzun süreli streste IRE1, **JNK** yolağını aktive ederek apoptoza da katkıda bulunabilir



ATF6 Yolağı: Golgi'de Proteolitik Aktivasyon



Golgi'de Kesim

BiP'ten ayrılmasının ardından ER'den Golgi aygıtına taşınan ATF6, **S1P** ve **S2P** proteazları tarafından ardışık olarak kesilir

Transkripsiyon Faktörü

Serbest kalan sitozolik parça çekirdeğe taşınır; XBP1s ile koordineli biçimde ER şaperonlarının ve ERAD bileşenlerinin gen ekspresyonunu artırır

Apoptotik Katkı

Şiddetli streste **CHOP** transkripsiyonunu uyararak apoptotik yolağa da katkıda bulunur

UPR: Adaptasyondan Apoptoza Kademeli Geçiş

UPR'nin sinyal kolları, stresin şiddet ve süresine göre pro-survival'dan pro-apoptotik yöne programlı bir kayış sergiler:

1

Erken Stres

Şaperon üretimi artırılır

2

Orta Stres

ERAD kapasitesi yükseltilir, protein sentezi yavaşlatılır

3

Şiddetli ve Uzun Süreli Stres

CHOP ekspresyonu yükselir, IRE1-ASK1-JNK kaskadı aktive edilir, apoptoza yönlendirme gerçekleşir

Onarılamaz hale gelen bir hücrenin, organizmanın bütünlüğünü korumak amacıyla kontrollü biçimde sonlandırılması bu kademelemenin nihai çıktısıdır.

Apoptoz Kararında Anahtar Moleküller

Geri döndürülemez stresin apoptoza dönüşmesinde birkaç kritik mekanizma devreye alınmaktadır:

CHOP Aktivasyonu

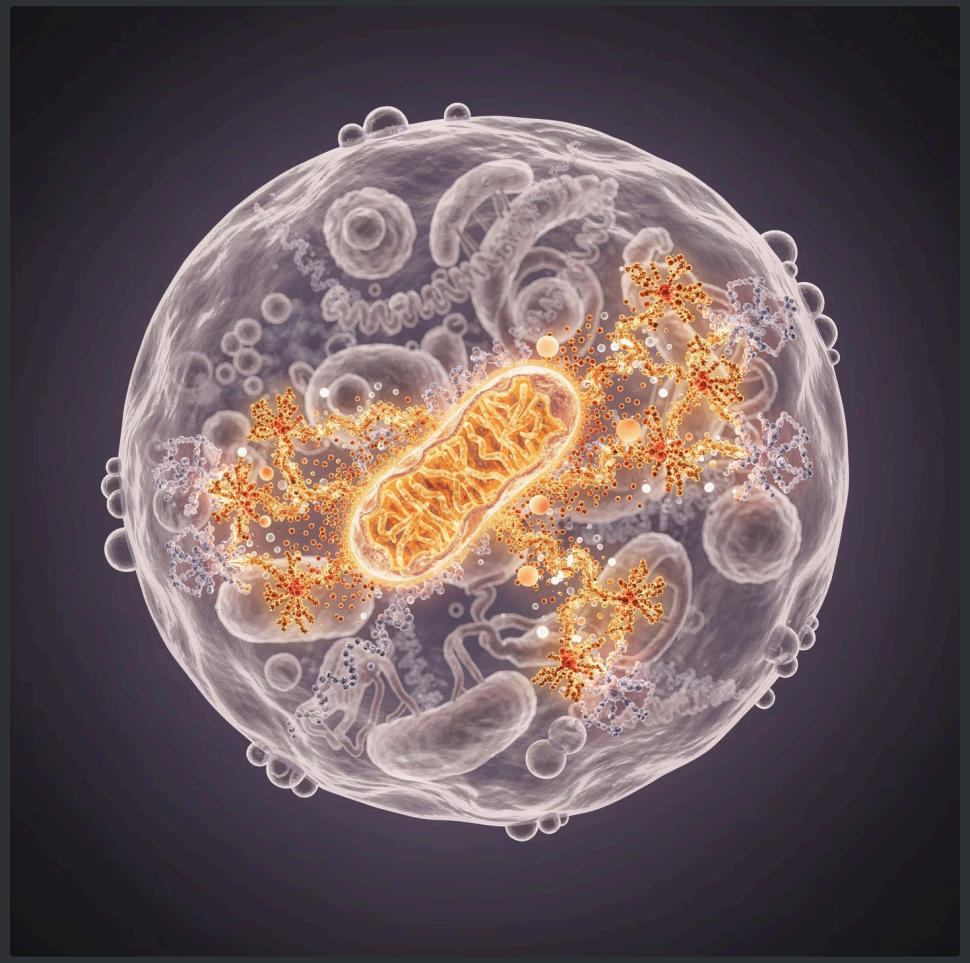
Anti-apoptotik BCL-2 ailesi baskılanır, pro-apoptotik BIM ekspresyonu artırılır; ölüm reseptörü DR5 aracılığıyla dışsal apoptoz yolağı da tetiklenebilir

IRE1–JNK Yolağı

ASK1-JNK kaskadı mitokondriyal apoptoz yolağını tetikler

Kaspaz Aktivasyonu

Farelerde Kaspaz-12, insanlarda Kaspaz-4 aktivasyonunda IRE1'in rol oynadığı düşünülmektedir



ERAD: ER–İlişkili Yıkım Sistemi

ERAD (ER-Associated Degradation), geri döndürülemez biçimde hatalı katlanmış proteinlerin tanınıp sitozole geri taşındığı ve **ubikuitin-proteazom sistemi** tarafından parçalandığı çok aşamalı bir kalite kontrol sürecidir.

Güncel araştırmalar ERAD'ın yalnızca bir "kalite kontrol" mekanizması olmadığını ortaya koymuştur: Normal şekilde katlanmış bazı proteinlerin seviyelerini düzenleyerek **"miktar kontrol"** işlevi de üstlenilmektedir.

ERAD'ın Merkezi: SEL1L–HRD1 Kompleksi

Memelilerde en iyi karakterize edilmiş ERAD kompleksi olan **SEL1L-HRD1**, üç ardışık adımla çalıştırılmaktadır:

Tanıma

OS9 ve XTP3-B gibi lektin benzeri şaperonlar hatalı glikoproteinleri tanır ve **SEL1L** adaptör proteinine teslim eder

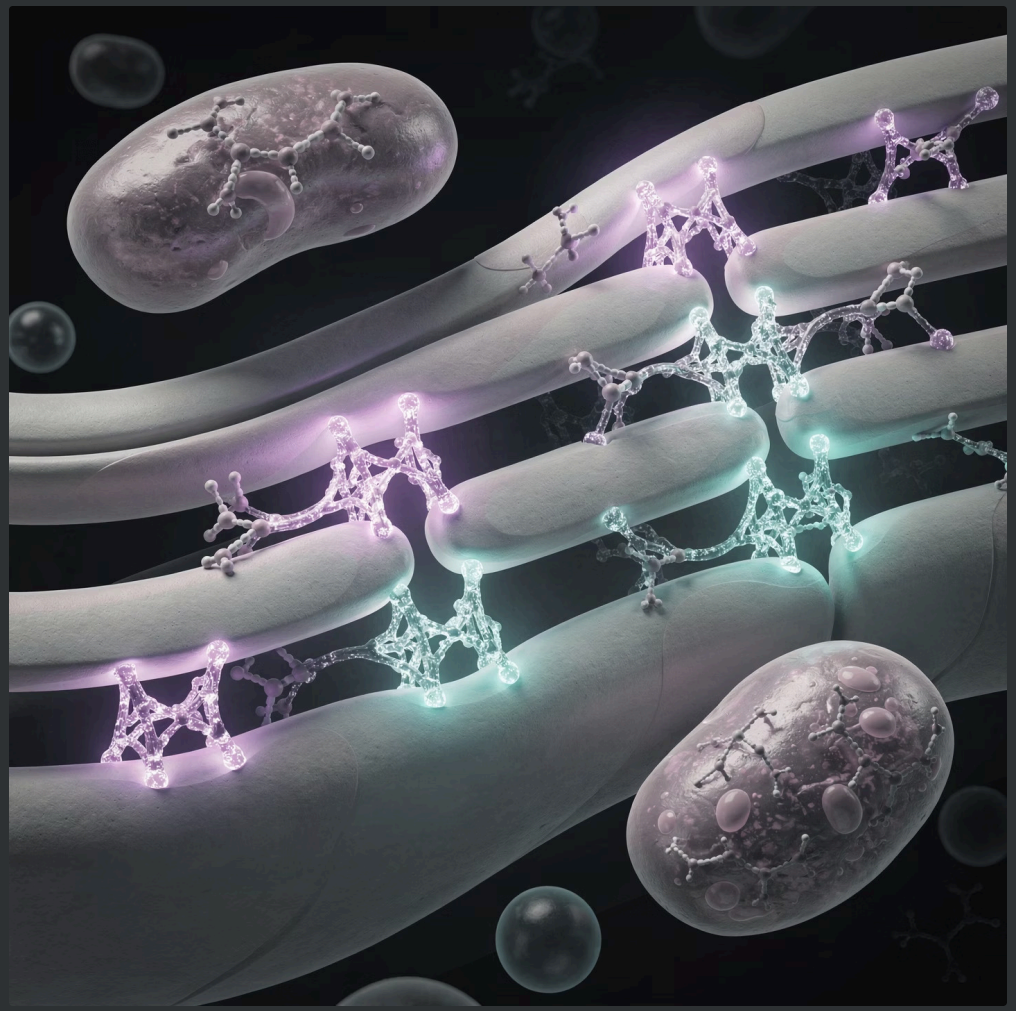
Ubikuitinasyon

E3 ubikuitin ligaz **HRD1**, substrat üzerine poliubikuitin zinciri ekler; HRD1'in çoklu zar geçişli yapısının retrotranslokasyon kanalını oluşturduğu düşünülmektedir

Yıkım

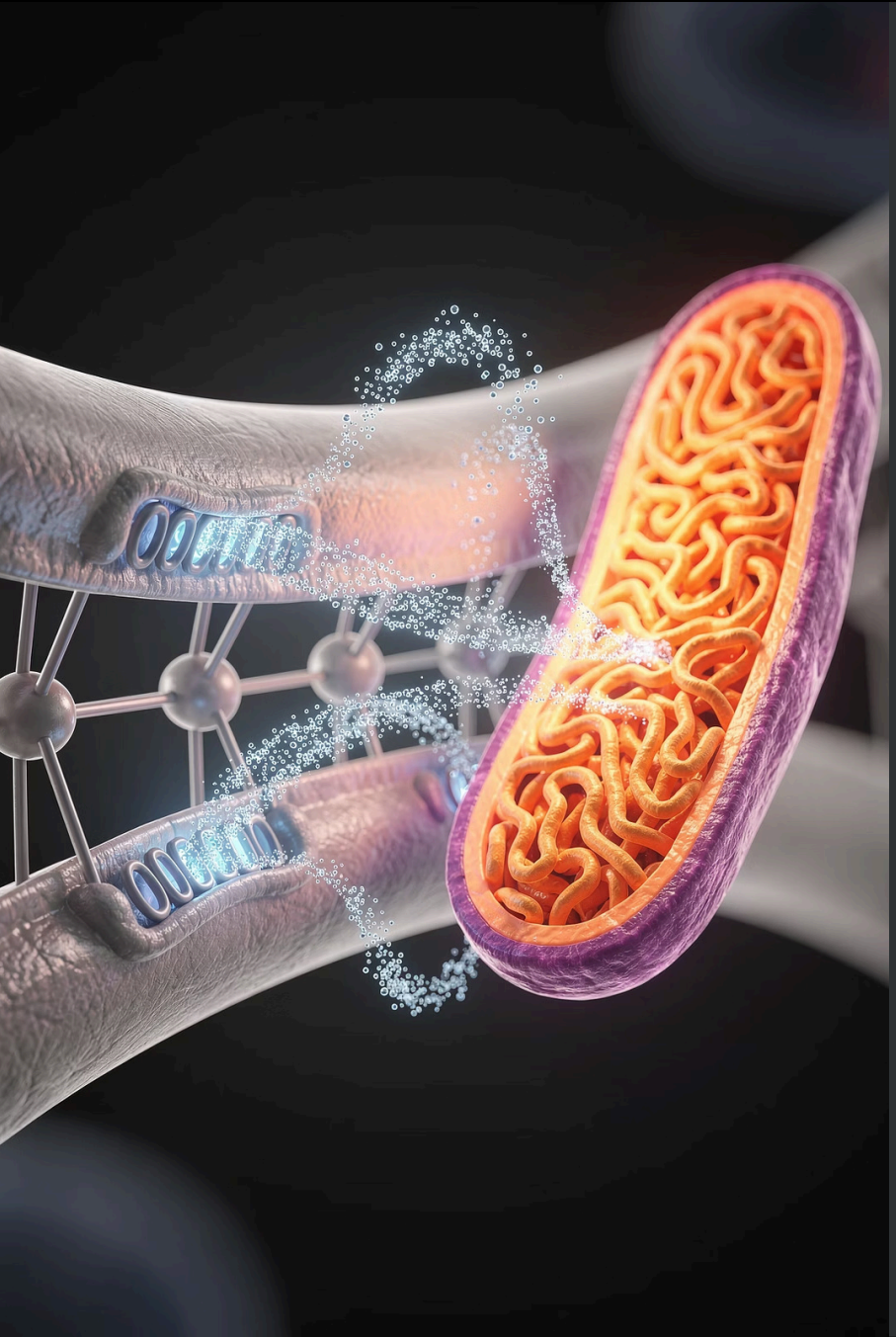
ATP-bağımlı **p97/VCP** substratı zardan çeker; **26S proteazom** ubikuitin etiketini tanıyarak proteini küçük peptitlere ayırır

Zar Temas Noktaları (MCS): Hücreler Arası Kablolu İletişim



Membrane Contact Sites (MCS), ER zarının diğer organel zarlarıyla **10–80 nm** mesafede yakınlaştığı, zarların kaynaşmadığı özel mikro-bölgelerdir.

- "Tether" protein kompleksleri iki zarı birbirine bağlar
- Yavaş veziküler taşımaya kıyasla anlık ve hedefe yönelik **lipit, kalsiyum ve sinyal molekülü transferi** sağlanır
- ER, MCS'ler aracılığıyla mitokondri, plazma zarı, Golgi, endozomlar ve lipit damlacıklarıyla koordinasyon içinde tutulmaktadır



ER-Mitokondri Temas Noktaları

Bu temas bölgeleri, hücrenin yaşam ve ölüm kararlarının verildiği kritik merkezler olarak işlev görür:

Kalsiyum Sinyalizasyonu

ER'den salınan kalsiyum doğrudan mitokondri kanallarına ulaştırılır; bu alım ATP üretimini artırır, ancak aşırı alım mitokondriyal apoptoz yolağını tetikler

Lipit Transferi

Fosfolipit sentezindeki bazı adımlar ER'de, bazıları mitokondride tamamlanır; MCS'ler ara ürünlerin hızlı transferini mümkün kılar

Mitokondriyal Dinamikler

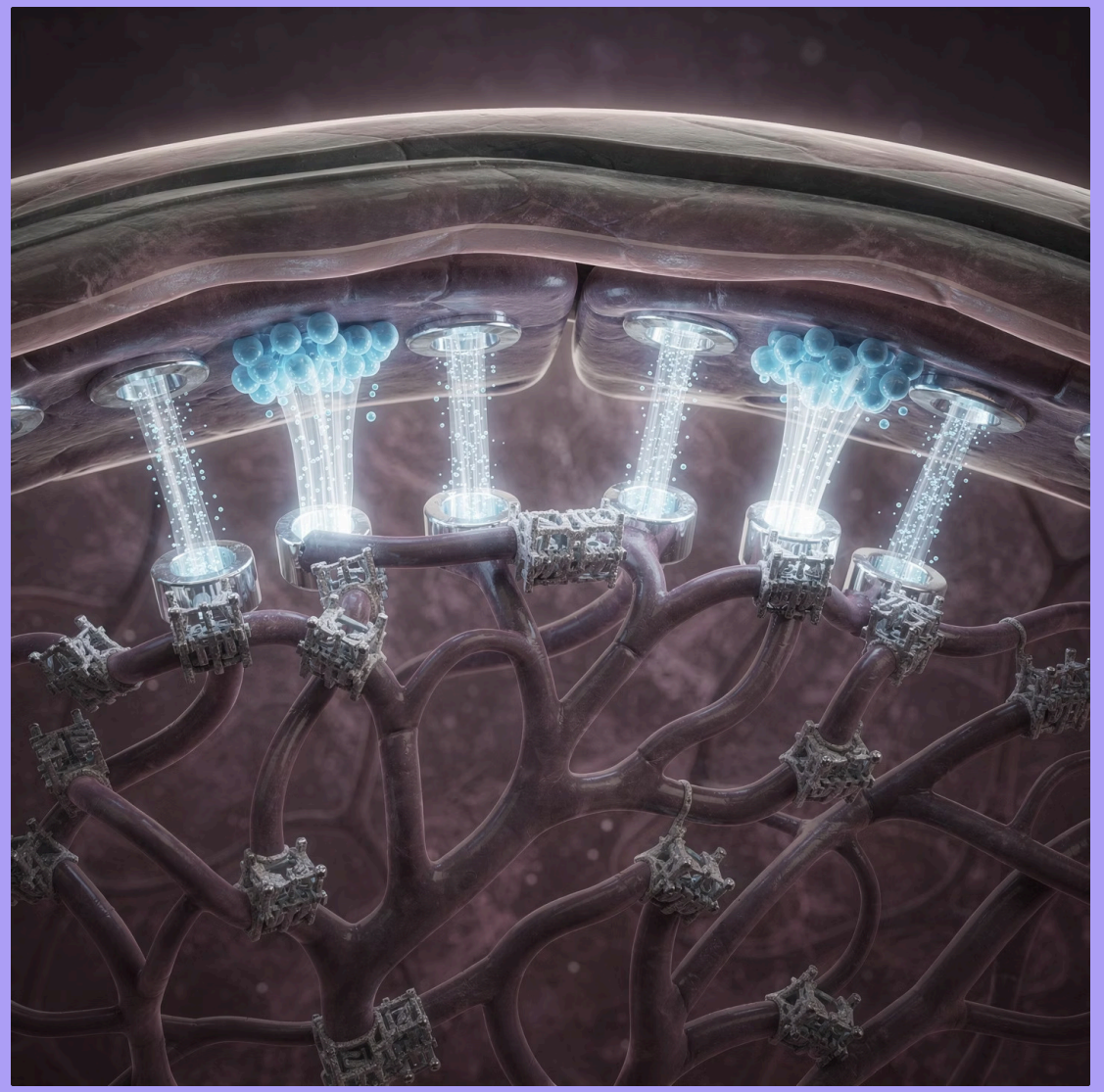
ER tübülleri, mitokondrilerin fisyon ve füzyon noktalarını belirler

ER–Plazma Zarı (PM) Temas Noktaları

ER'nin dış çevreyle olan iletişimi, plazma zarıyla kurulan bu temas noktaları aracılığıyla düzenlenmektedir:

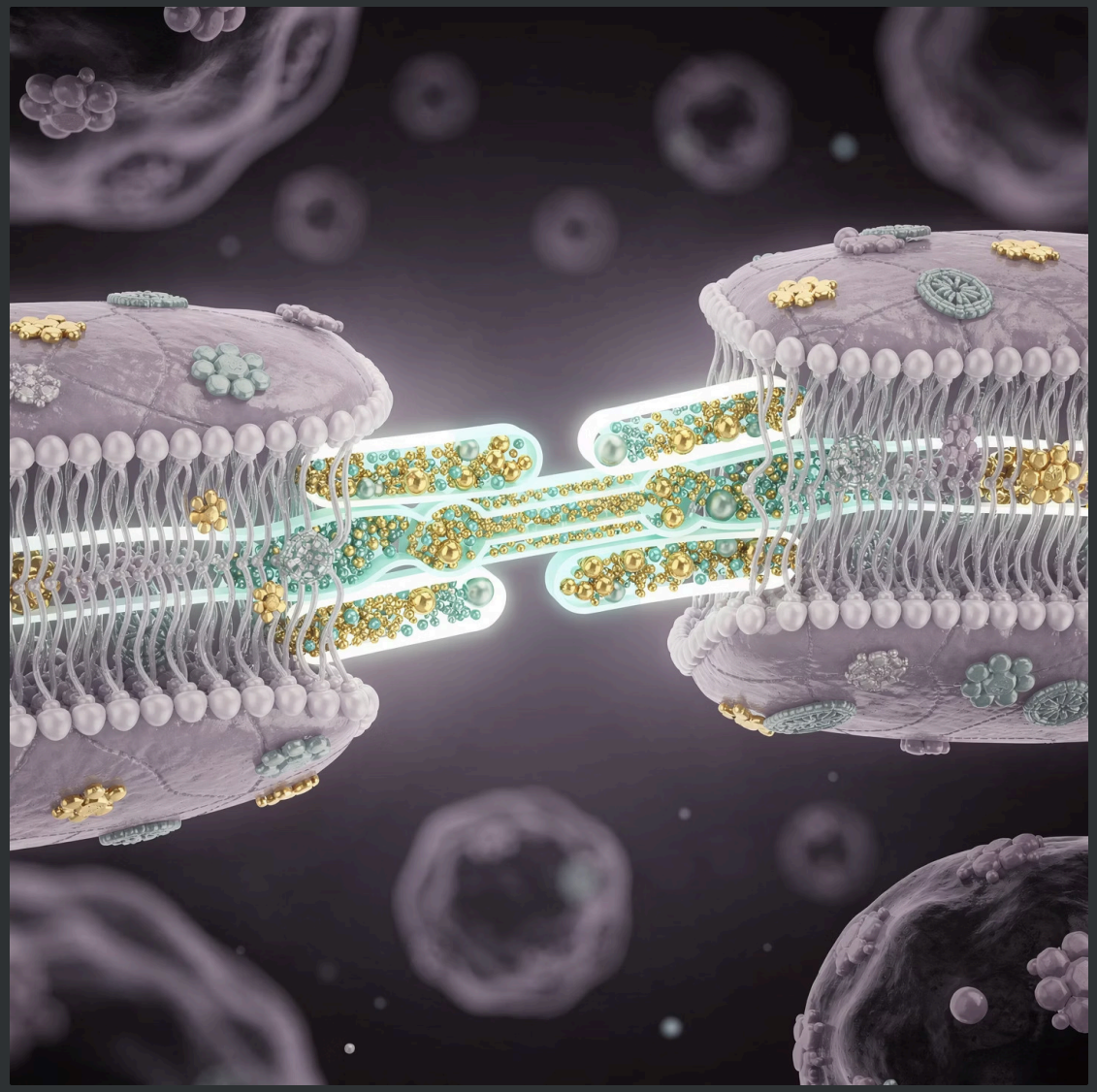
SOCE (Depo-Bağımlı Kalsiyum Girişi)

ER kalsiyum depoları tükendiğinde STIM proteinleri bunu algılar, PM'deki Orai1 kanallarıyla etkileşime girer ve hücre dışından kalsiyum girişi başlatılır



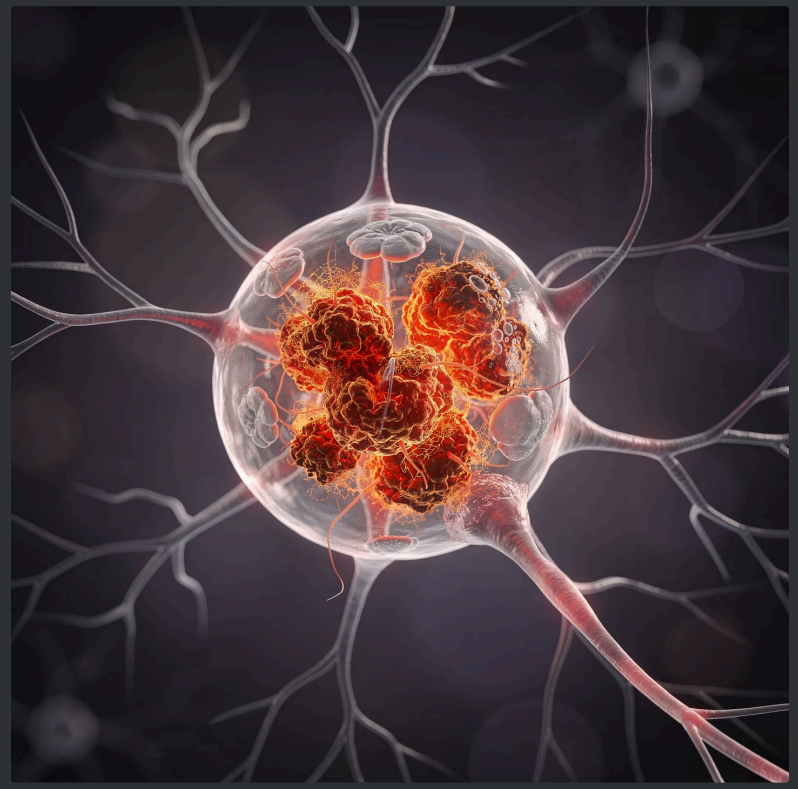
Lipit Homeostazı

ER'de sentezlenen kolesterol ve diğer lipitler, özel lipit transfer proteinleri (Osh proteinleri) aracılığıyla plazma zarına taşınarak zar lipit bileşimi hassas biçimde ayarlanır



Nörodejeneratif Hastalıklarda ER Stresi

Bölünme yeteneği olmayan ve on yıllarca yaşayan nöronlar, birikimli hücresel hasara karşı özellikle savunmasızdır.



Alzheimer

Amiloid-beta ve Tau agregatları

Parkinson

Alfa-sinüklein agregatları

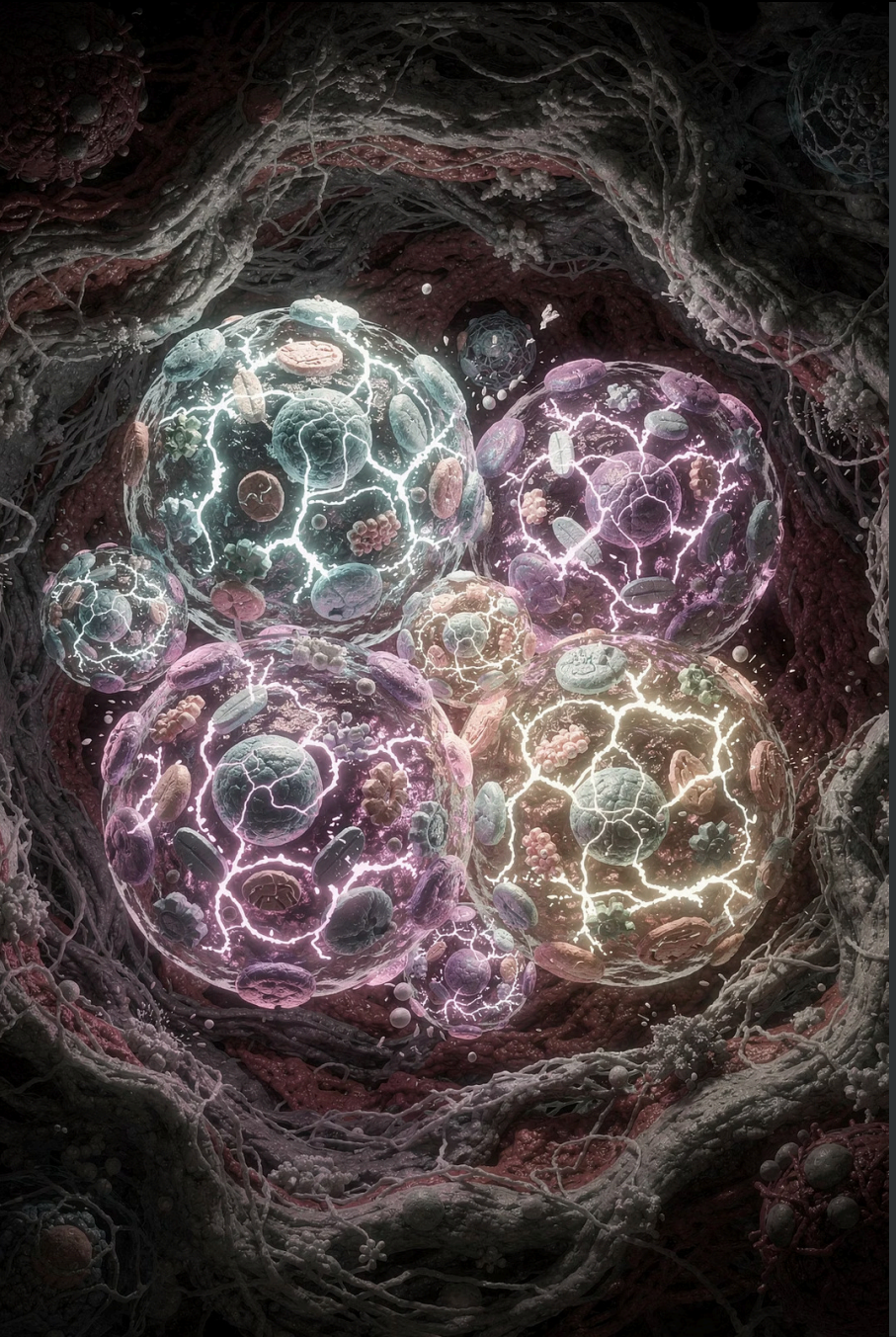
Huntington

Huntingtin agregatları

ALS

SOD1 agregatları

Bu agregatların birikimi ERAD sistemini aşırı yükler, kronik ER stresi tablosu oluşur ve pro-apoptotik kolların (CHOP, JNK) sürekli aktif tutulmasıyla nöronlar apoptoz yoluyla kaybedilir.



Kanserde UPR'nin Yeniden Programlanması

Kanser hücreleri, hipoksi ve besin kıtlığıyla karakterize tümör mikroçevresinde kronik ER stresine maruz kalır. Ancak UPR mekanizması bu hücrelerde kendi hayatta kalma avantajları doğrultusunda yeniden düzenlenmiş durumdadır:

Apoptotik Baskılama

Pro-apoptotik sinyaller (CHOP aktivasyonu) baskılanır

Sürekli Aktif Survival

Pro-survival kollar (şaperon üretimi, ERAD kapasitesi, otofaji) sürekli aktif tutulur

Tedavi Direnci

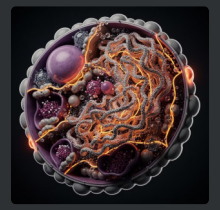
Bu "adaptif" UPR yanıtı kemoterapi ve radyoterapiye karşı direncin gelişmesine zemin hazırlar

Terapötik Hedef

GRP78, PERK ve IRE1 bileşenlerinin hedeflenmesi, güncel kanser tedavisi araştırmalarında umut vadeden bir strateji olarak değerlendirilmektedir

Metabolik Hastalıklarda ER Stresi

ER stresinin kronikleşmesi, modern çağın yaygın metabolik hastalıklarının patogenezinde merkezi bir rol üstlenmektedir:



Tip 2 Diyabet

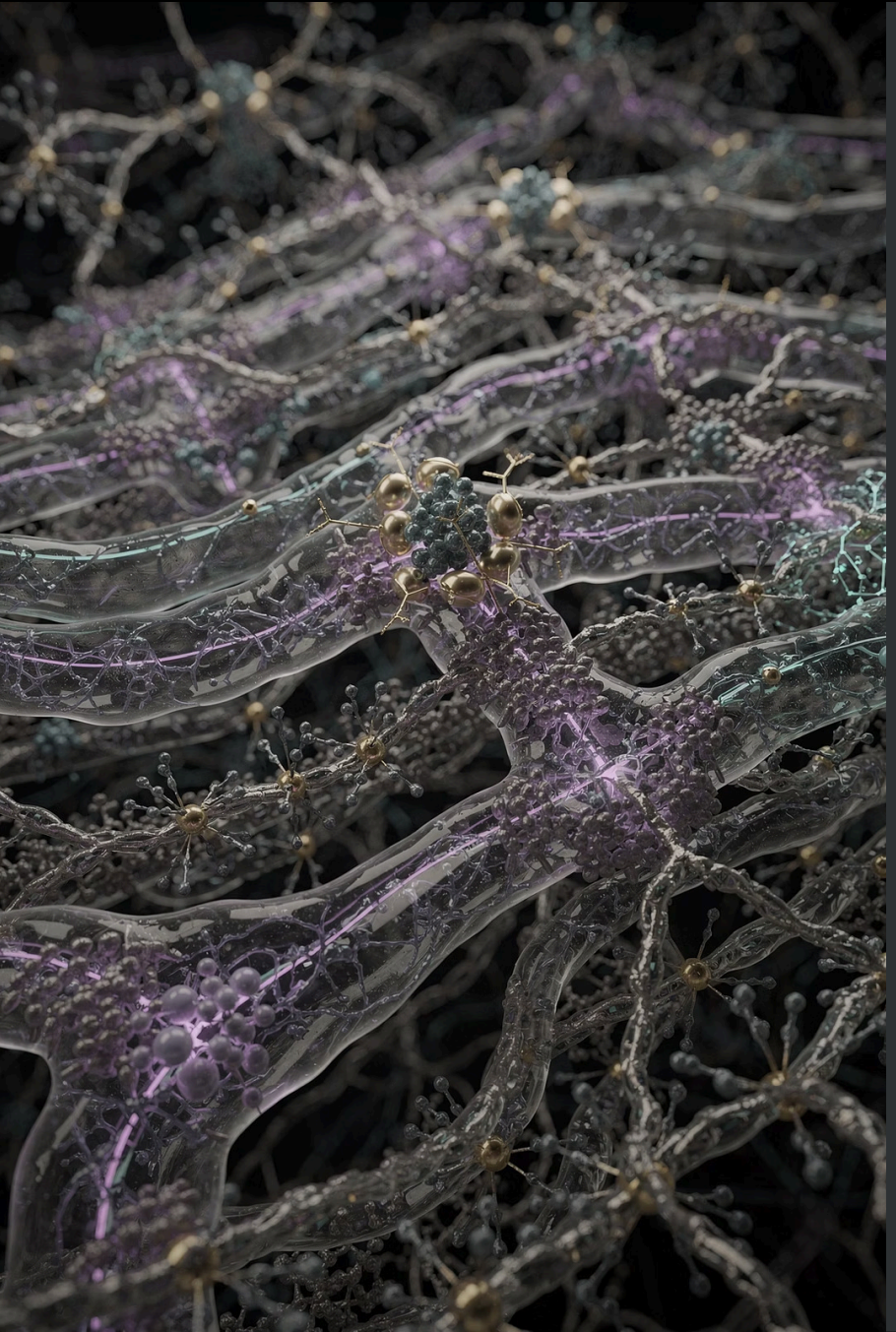
Pankreas beta hücreleri çok yüksek miktarda proinsülin sentezlemek zorunda olduğundan ER stresine karşı özellikle hassastır; kronik stres hatalı insülin katlanmasına ve nihayetinde beta hücre kaybına yol açar

NAFLD ve Obezite

Yüksek yağlı diyetler karaciğer ve yağ dokusunda lipotoksisiteye ve kronik ER stresine neden olur

İnsülin Direnci

Karaciğerdeki ER stresi insülin direnci ve karaciğer yağlanmasıyla doğrudan ilişkilendirilmektedir



Kavramsal Analiz: Nizam, Gaye ve Sanat

ER sisteminin işleyişinde dikkat çekici üç boyut gözlemlenmektedir:

Nizam

UPR, stresin şiddetine ve süresine göre önce adaptasyon, bu yetersiz kalırsa kontrollü imha biçiminde kademeli ve orantılı bir yanıtın tetiklendiği eksiksiz bir sinyalizasyon devresi olarak tertip edilmiştir

Gaye

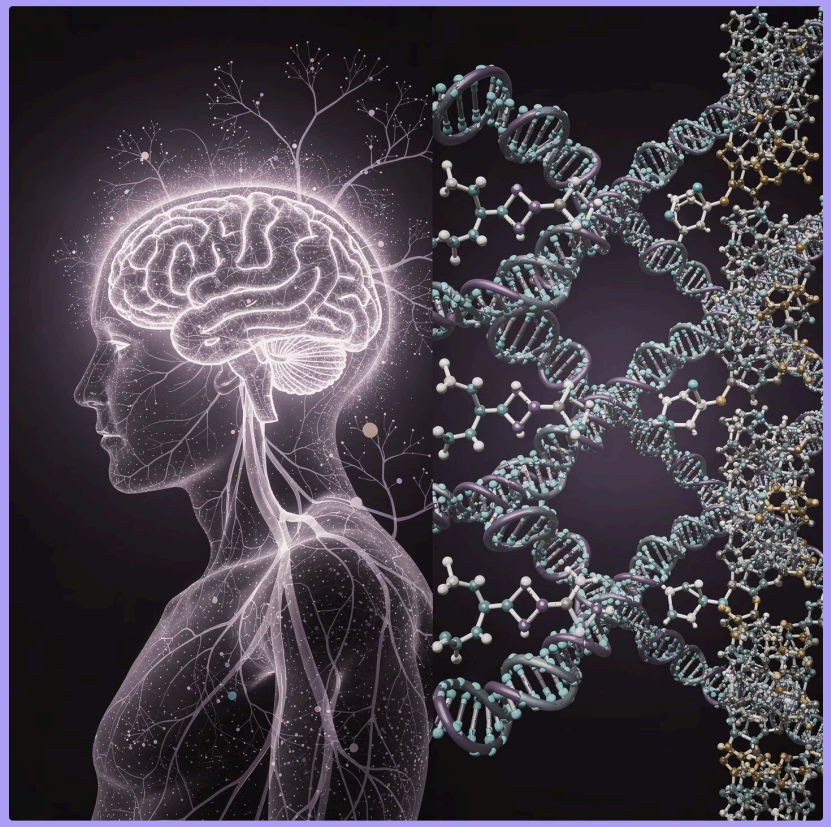
UPR hücresel dengeyi yeniden kurmak, ERAD toksik ürünleri imha etmek, apoptoz ise onarılamaz hücrenin komşu dokulara zarar vermesini önlemek amacıyla çalıştırılmaktadır

Sanat

ERAD'ın binlerce farklı protein arasından yalnızca yapısal olarak "hatalı" olanları seçebilen tanıma sisteminin hassasiyeti ve MCS'ler aracılığıyla kurulan anlık iletişim ağı, son derece incelikli bir organizasyona işaret etmektedir

İndirgemeci Dilin Epistemolojik Eleştirisi

Bilimsel literatürde yaygın olan "ER apoptozu tetikler", "SEL1L-HRD1 hatalı proteini tanır ve yıkar" gibi ifadeler, nedenselliği felsefi açıdan eksik ve sorunlu biçimde atfetmektedir.



"Tanımak", "karar vermek", "seçmek" gibi fiiller özünde bilgi, şuur ve irade gerektiren eylemlerdir. Oysa bu fiillerin failleri olarak gösterilen yapılar, temelde cansız ve şuursuz atomlardan müteşekkil molekül topluluklarıdır.

> Bir molekül kompleksinin, kendisinde bulunmayan bir şuur ve iradeyle "tanıması" veya "karar vermesi" aklen mümkün değildir.

Hammadde ile Sanat Eseri Arasındaki Uçurum

Bu sistemlerin temel hammaddesi — karbon, hidrojen, oksijen, azot, fosfor, kükürt — başlı başına cansız ve anlamsız elementlerdir. Ancak bu elementlerden kendilerinde bulunmayan özellikler taşıyan eserler ortaya çıkmaktadır:

Enzimatik Aktivite

Amino asitlerden katlanarak enzimatik aktivite kazanan bir protein

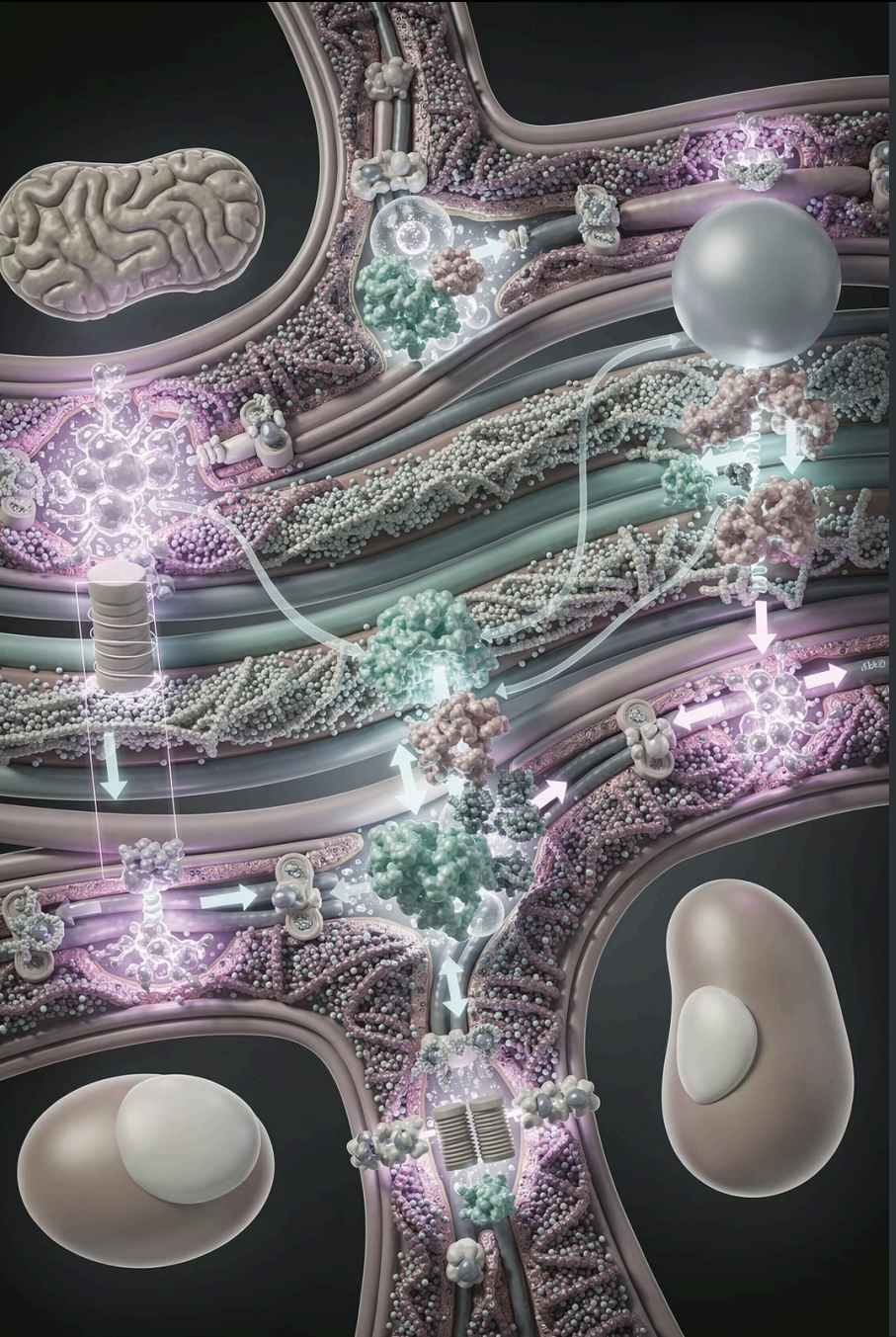
Koordineli Sinyal Ağı

Birbirinden habersiz PERK, IRE1 ve ATF6'nın ortak bir amaca hizmet edecek biçimde koordinasyon içinde çalıştırıldığı bir sinyal ağı

Kalite Kontrol Sistemi

Binlerce protein arasından yalnızca "bozuk" olanı seçip etiketleyen bir kalite kontrol sistemi

> Hammaddede bulunmayan plan, bilgi ve amaç, eserlere nereden taşınmıştır?



Genel Sentez

ER'nin işlevsel karmaşıklığı, birbiriyle entegre dört temel sistemin bir arada çalışmasıyla ortaya konmaktadır:

GER ve DER

İş bölümüyle organize edilmiş protein, lipit ve steroid üretim merkezleri

UPR

Stresi kademeli olarak değerlendiren, adaptasyondan apoptoza geçişi düzenleyen sinyal ağı

ERAD

Hatalı ürünleri tespit eden, etiketleyen ve proteazoma teslim eden kalite kontrol sistemi

MCS

Mitokondri ve plazma zarıyla anlık ve hedefe yönelik iletişimi sağlayan kablolu bağlantı ağı

Bu sistemlerdeki en ufak bir bozulmanın kanser, nörodejenerasyon ve metabolik hastalıklara yol açması, söz konusu düzenin ne kadar hassas ve hayati olarak kurgulandığını gözler önüne sermektedir.